

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-234542
(43)Date of publication of application : 14.10.1987

(51)Int.Cl.

B01J 13/02
A61J 3/07
A61K 9/48

(21)Application number : 61-310755

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.12.1986

(72)Inventor : KOSAKA TADASHI
KOMATA KAZUOKI
HASHIMOTO TATSUO
YAMAZAKI TERUAKI
HAYASHI KAZUO
HOSOI TOMIYA
IKUTA KENICHI

(30)Priority

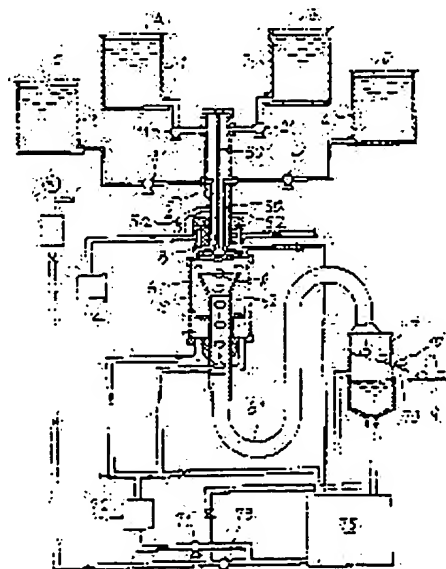
Priority number : 36029718 Priority date : 26.12.1985 Priority country : JP

(54) SOFT CAPSULE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To eliminate the leakage of the filled contents and deterioration due to oxidation by coating the respective nuclei consisting of a filling substance or a part of nuclei or other nuclei with film substances having different compositions, making the capsule seamless.

CONSTITUTION: The impact of a regular intermittent stream of a liq. medium from an intermittent stream nozzle 8 is exerted on a composite jet stream, hence recesses are successively formed from the tip at regular intervals, the stream is pulled downward by the descending flow of the liq. medium (e), and the stream is cut at the recesses. The filling substances C and D are covered with the film substances A and B by surface tension, and the cut droplet (f) is formed into a roundish seamless soft capsule 10 while descending in the descending



⑫ 公開特許公報(A)

昭62-234542

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)10月14日

B 01 J 13/02

A 61 J 3/07

A 61 K 9/48

B 01 J 13/02

L-8317-4G

7132-4C

6742-4C

H-8317-4G

審査請求 未請求 発明の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 軟カプセル及びその製造方法

⑯ 特 願 昭61-310755

⑰ 出 願 昭61(1986)12月26日

優先権主張

⑱ 昭60(1985)12月26日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭60-297182

⑳ 発 明 者	小 阪	忠	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉑ 発 明 者	小 俣	一 起	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉒ 発 明 者	橋 本	竜 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉓ 発 明 者	山 崎	照 明	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉔ 発 明 者	林	一 雄	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉕ 発 明 者	細 井	富 也	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉖ 発 明 者	生 田	賢 一	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
㉗ 出 願 人	大正製薬株式会社		東京都豊島区高田3丁目24番1号	
㉘ 代 理 人	弁理士 河野 茂夫			

明 細 書

1. 発明の名称

軟カプセル及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1). 一個のカプセル内に充填物質よりなる独立した複数の核を有し、それぞれの核又は一部の核と他の核がそれぞれ成分を異にする皮膜物質で被覆され、該カプセルがシームレスであることを特徴とする軟カプセル。

(2). それぞれの核又は一部の核と他の核が、溶解時間又は消化管に対する溶解特性を異にする皮膜物質で被覆されている、特許請求の範囲第1項に記載の軟カプセル。

(3). それぞれの核が成分を異にする、特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の軟カプセル。

(4). 核が2～3個である特許請求の範囲第1項に記載の軟カプセル。

(5). 流動性を有する皮膜物質の流れの中に流動性を有する充填物質の単一又は各独立した複数の流れが内在する複合ジェット流であって、かつ

、少なくとも一つの複合ジェット流と少なくとも他の一つの複合ジェット流の皮膜物質が成分を異にする複数の複合ジェット流を、前記各複合ジェット流の皮膜物質とは非溶解な媒体液の液流中へ該液流に沿って連続的に形成しつつ、隣接の複合ジェット流相互を接合して前記複数の複合ジェット流を単一の複合ジェット流とするとともに、該単一の複合ジェット流を前記媒体液の液流中でその流れ方向先端より順次所定長さに切断する工程を含むことを特徴とする軟カプセルの製造方法。

(6). 外管ノズルとその中に配置された少なくとも一つの小口径の内管ノズルとから構成された複数の複合ノズルの外管ノズルから皮膜物質を、内管ノズルから充填物質をそれぞれ連続的に吐出させることにより、前記各複合ジェット流を形成する特許請求の範囲第5項に記載の軟カプセルの製造方法。

(7). 媒体液中に形成される各複合ジェット流を取囲む環状のスリットから媒体液の流れを前記各複合ジェット流へ断続的に吹きつけることによ

り、各複合ジェット流を接合しかつ切断する特許請求の範囲第5項又は第6項に記載の軟カプセルの製造方法。

(8). 流動性を有する皮膜物質の流れの中に流動性を有する充填物質の単一又は各独立した複数の流れが内在する複合ジェット流であって、かつ、少なくとも一つの複合ジェット流と少なくとも他の一つの複合ジェット流の皮膜物質が成分を異にする複数の複合ジェット流を接合して単一の複合ジェット流となし、この単一となった複合ジェット流を前記皮膜物質とは非溶解な媒体液の液流中に当該液流に沿って連続的に吐き出させ、前記単一の複合ジェット流を前記媒体液の液流中でその流れ方向先端より順次所定長さに切断する工程を含むことを特徴とする軟カプセルの製造方法。

(9). 外管ノズルとその中に配置された少なくとも一つの小口径の内管ノズルとから構成された複合ノズルであって、隣接の複合ノズル相互を吐き出し口より長さ方向へ適当な範囲で連通させた複数の複合ノズルの外管ノズルから皮膜物質を、

従来のこの種の軟カプセル及びその製造方法には、例えば特開昭60-109520号公報に開示された多室軟カプセルがある。

この多室軟カプセルは、カプセル内を仕切皮膜によって二室に区分し、区分された各室にそれぞれ異なる成分の薬液を封入したのもので、ロータリー法又は平板法によって成形される。そして、仕切皮膜によって区分された一方の外皮膜と他方の外皮膜に、それぞれ消化管に対する溶解特性や溶解時間を異にする物質を使用することによって、例えば一方を胃溶性又は即効性とするとともに他方を腸溶性又は遅効性とすることができるものとされている。また、一個のカプセルが仕切皮膜で区分されているので、配合禁忌の関係にある二種の薬剤等を一個のカプセルに配合することができるものとされている。

「発明が解決しようとする問題点」

従来の多室軟カプセルは前述のような利点があるが、ロータリー法又は平板法によって製造されて縫ぎ目ができるために、充填した内容物の漏れ

内管ノズルから充填物質をそれぞれ連続的に吐き出させることにより、前記単一の複合ジェット流を形成する特許請求の範囲第8項に記載の軟カプセルの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は医薬品、化学品、農薬、食品工業などの分野で利用されるものであって、一個のカプセル内に複数の独立した核を持つ軟カプセル及びその製造方法に関するものである。

また本発明は、例えば一個のカプセルの皮膜の一部と他の一部とが消化管に対する溶解特性を異にする場合（例えば一部を胃溶性とするとともに他の部分を腸溶性とする場合）、あるいは、一個の軟カプセルの皮膜の一部と他の一部とが同一環境下で溶解時間を異にする場合（例えば一部を即溶解性とするとともに他の部分を遅効性とする場合）などに適する軟カプセル及びその製造方法に関するものである。

「従来の技術」

が生じ易く、酸化などにより内容物が劣化し易い欠点があり、また、ロータリー法及び平板法によるので、微小なカプセルを製造することが困難で、しかも製剤コストが高くなるという問題があった。さらに、従来の製法によると仕切り皮膜はその両面が同じ成分であるから、例えば一方の室に充填される薬剤等が仕切り皮膜の成分と反応するような場合は製造できない。

本発明の目的は、充填物質からなる複数の核を有する前述のようなカプセルにおいて、充填した内容物の漏れや酸化劣化がなく、充填した内容物の一部と他の一部とを区分する部分の皮膜が異なる成分で形成され、安定した状態で内容物を充填することができ、安価でしかも微小な領域まで製造することができる軟カプセル及びその製造方法を提供することにある。

「問題点を解決するための手段」

前記の目的を達成するための本発明に係る軟カプセルは、一個のカプセル内に充填物質よりなる独立した複数の核を有し、それぞれの核又は一部

の核と他の核をそれぞれ成分を異にする皮膜で被覆し、当該カプセルをシームレスに形成したことを特徴とする。

このような軟カプセルは、流動性を有する外皮膜物質の流れの中に流動性を有する充填物質の単一又は各独立した複数の流れが内在する複合ジェット流であって、かつ、少なくとも一つの複合ジェット流と他の少なくとも一つの複合ジェット流の外皮膜物質がそれぞれ成分を異にする複数の複合ジェット流を、前記各外皮膜物質とは非溶解な媒体液の液流中へ該液流に沿って連続的に形成しつつ、隣接の複合ジェット流相互を接合して前記複数の複合ジェット流を単一のジェット流とするとともに、該単一のジェット流を前記媒体液の液流中でその流れ方向先端より順次所定の長さに切断する工程を含む製造方法により製造される。

また、前記の軟カプセルは、流動性を有する外皮膜物質の流れの中に流動性を有する充填物質の単一又は各独立した複数の流れが内在する複合ジェット流であって、かつ、少なくとも一つの複合ジ

ット流を前記媒体液の液流中で流れ方向先端より切断すると、切断された各片が媒体液の流れの中でカプセルに成形された場合、各カプセルは充填物質よりなる複数の独立した核を有し、これらの核のうちの少なくとも一つと他の一つとは成分を異にする外皮膜物質で被覆されたシームレスな軟カプセルとなる。

また、それぞれの核を被覆した外皮膜物質には酸欠がないため、充填物質の腐れがなく、充填物質を安定して（酸化などによる劣化がなく）保つことができる。

「実施例」

第1図は本発明方法を実施するための装置の一例を示すものであり、第3図は本発明方法により製造されたカプセルの一例を示すものである。

第1図において1は外皮膜物質Aのタンク、2は他の外皮膜物質Bのタンク、3は充填物質Cのタンク、4は他の充填物質Dのタンクで、各タンク1、2、3、4はそれぞれの物質A、B、C、Dを適温に調整する加熱手段（図示しない）を備えて

ジェット流と少なくとも他の一つの複合ジェット流の外皮膜物質が成分を異にする複数の複合ジェット流を接合して単一の複合ジェット流となし、この単一となった複合ジェット流を前記各外皮膜物質とは非溶解な媒体液の液流中に当該液流に沿って連続的に吐き出させ、前記単一の複合ジェット流を前記媒体液の液流中でその流れ方向先端より順次所定の長さに切断する工程を含む製造方法により製造される。

このように切断された各片は、媒体液の流れにより順次所定形状のカプセルに成形され、媒体液と分離した後乾燥して完成させる。

「作用」

最初に形成される各複合ジェット流は、内部に充填物質の単一又は各独立した複数の流れを有し、各複合ジェット流のうちの少なくとも一つと他の一つは外皮膜物質の成分を異にするので、各複合ジェット流が流動性を保っている間に隣接のものの相互を接合して、複数の複合ジェット流を単一の複合ジェット流とし、この単一となった複合ジェ

ット流を前記媒体液の液流中で流れ方向先端より切断すると、切断された各片が媒体液の流れの中でカプセルに成形された場合、各カプセルは充填物質よりなる複数の独立した核を有し、これらの核のうちの少なくとも一つと他の一つとは成分を異にする外皮膜物質で被覆されたシームレスな軟カプセルとなる。

また、それぞれの核を被覆した外皮膜物質には酸欠がないため、充填物質の腐れがなく、充填物質を安定して（酸化などによる劣化がなく）保つことができる。

「実施例」

第1図は本発明方法を実施するための装置の一例を示すものであり、第3図は本発明方法により製造されたカプセルの一例を示すものである。

第1図において1は外皮膜物質Aのタンク、2は他の外皮膜物質Bのタンク、3は充填物質Cのタンク、4は他の充填物質Dのタンクで、各タンク1、2、3、4はそれぞれの物質A、B、C、Dを適温に調整する加熱手段（図示しない）を備えて

おり、各物質A、B、C、Dはそれぞれのタンク1、2、3、4へ随時補給されるように構成されている。11、21、31、41はタンク1、2、3、4の物質A、B、C、Dをそれぞれの複合ノズル5へ給送する定量ポンプである。

複合ノズル5は、第1図及び第2図で示すように橢円管の中央を仕切壁50で区分した断面半橢円状の外管ノズル51、52と、各外管ノズル51、52の略中央に小口径の内管ノズル5a、5bを配置した二連の複合ノズルで、外管ノズル51、52はタンク1、2と、内管ノズル5a、5bはタンク3、4とそれぞれ連通している。この複合ノズル5は、第1図においてカプセル形成槽6内を下方に流れる媒体液eの液流に沿って下向きに臨ませてある。

複合ノズル5の寸法仕様は、製造されるカプセルの用途等に応じて自由に設定されるが、例えば医薬品としてのカプセルを製造する場合の典型的な寸法仕様としては、第2図における橢円管（外管ノズル51、52）の外長径d1は5～20mm、外短径dsは3～12mm、内管ノズル5a、5bの外径diは2～9

■、各管の肉厚0.1～2mmの範囲内で設定するのが適当である。

流動パラフィンからなる媒体液eは、ポンプ71によりタンク75から熱交換器72に送られ、熱交換器72で例えば5℃前後に冷却されてカプセル形成槽6の上部に供給され、カプセル形成槽6内の漏斗状の案内筒62内で下降液流となり、カプセル回収管61及び回収用ホッパー7を経てタンク75に戻るよう循環する。また、媒体液eの一部はポンプ73によりタンク75から断続流形成器74に供給され、この断続流形成器74で規則的な断続流とされてカプセル形成槽6内に設けられた断続流ノズル8に供給される。

断続流ノズル8は複合ノズル5の直下を囲む状態に設けられた環状のノズルで、該ノズル8からの媒体液の断続流は側周よりノズル8の中心方向に向かって吐き出される。

それぞれ流動性を有する皮膜物質A、B、カプセルの充填物質C、Dは、それぞれの配管に設けられた定量ポンプ11、21、31、41によって前記複

合皮膜物質A、Bがその表面張力によりそれぞれ充填物質C、Dを包み込んだ状態であり、媒体液eの下降液流の中で下降しながら全体として丸みをおびたシームレスな軟カプセルに成形され、冷却凝固しつつ回収管61を経てホッパー7に達し、ホッパー7のセパレーター70によって媒体液eと分離しつつ側方のコンベヤー9に供給され、次の乾燥工程に送られ乾燥される。

以上の実施例に係る製造方法により、第3図のように、皮膜物質Aからなる皮膜aで被覆された充填物質Cよりなる核cと、皮膜物質Aとは異なる成分の皮膜物質Bからなる皮膜bで被覆された充填物質Dからなる核dとを各独立して有し、核c、dを区分する皮膜部分が二重になった一体の縫ぎ目のない軟カプセル10が製造される。

前記複合ジェット流の吐出速度や媒体液の流速は、当該複合ジェット流を形成する皮膜物質の種類、媒体液の種類、複合ノズルの寸法等によって適宜に設定されるが、一応の目安としては、各複合ジェット流の吐出速度は毎分4～40m程度、媒

合ノズル5を構成するそれぞれのノズル51、52、5a、5bに圧送され、ノズル51からは皮膜物質Aの流れに充填物質Cの単一の流れが内在する複合ジェット流が、また、ノズル52からは皮膜物質Bの流れに充填物質Dの流れが内在する複合ジェット流が、それぞれカプセル形成層6内の下降液流中へ該液流に沿って押出される。ノズル51と52は仕切壁50を介して一体となっているため、前記のように形成された二つの複合ジェット流は、形成されると同時に、それぞれの皮膜物質A、Bの界面張力により媒体液eの下降液流の中で互いに接合し、又は、自らの界面張力によっても接合しない部分は断続流ノズル8から吐き出される断続流により接合して単一の複合ジェット流となる。

前述のように単一となった複合ジェット流には、断続流ノズル8からの規則的な媒体液eの断続流の衝撃が加わり、これによって第1図のように順次先端より一定の間隔に凹みが形成され、媒体液eの下降液流により下方に引かれて前記凹みの部分から順次切断される。切断された滴片fは、

媒体液の流速は毎分5～50m程度とするのが好都合である。

皮膜を形成するための皮膜物質は、溶融状態又は溶液状態で薄い皮膜に形成することができ、皮膜の形成後に冷却又は/及び乾燥することによって固化するものであれば特に制限はなく、軟カプセルの殻を形成するため通常使用されているものはいずれも使用ことができ、例えばゼラチン、コハク化ゼラチンのようなゼラチン誘導体をベースとし、これに適宜可塑剤（例えばグリセリン、ソルビット、ポリエチレングリコール等）、香料（例えばハッカ油、桂皮油、ストロベリーその他の果実エッセンスやフレーバー等）、防腐剤（例えばパラヒドロキシ安息酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル等）、色素（例えば黄色4号、黄色5号、赤色3号、青色1号、銅クロロフィン等）、不透明化剤（例えば二酸化チタン、ベンガラ等）、溶解度調節剤（例えば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセ

ルロースアセテートサクシネートのアルカリ金属塩、アルギン酸アルカリ塩、ポリアクリル酸アルカリ金属塩、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カゼイン、コラーゲン、かんてん末、ポリビニールアルコール、ペクチン等)を配合したものが挙げられ、これらは水中に加熱溶解させ液状にして使用する。

腸溶性を目的とした皮膜物質としては、例えばゼラチンとグリセリンとの水溶液、ゼラチンとセルロースアセテートフタレートとの水溶液、ゼラチンとヒドロキシプロピルメチルセルロースのアルカリ金属塩との水溶液、ゼラチンとヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートのアルカリ金属塩との水溶液などが好適に使用される。

例えば、一方の充填物質がゼラチンと反応して不溶化する性質を有するアルデヒド基等を含む場合には、前記一方の皮膜物質にゼラチンを使用せず、アルギン酸、ポリアクリル酸ナトリウム、コハク化ゼラチン等を使用して不溶化を防止するのが望ましい。

ができ、あるいは胃での薬効を期待する薬剤を胃溶性の皮膜内に充填し、腸での薬効を期待する薬剤を腸溶性の皮膜内に充填した単一の軟カプセルを得ることができる。

軟カプセル10の形状の選択は、複合ノズル5における押出し口の端面形状を変えることによって行なうが、以下に複合ノズル5のいくつかの変形例を示す。

第4図の複合ノズル5は全体として断面まゆ型をなした二連の外管ノズル51、52と、この外管ノズル51、52の中にそれぞれ同心状に配置した小口径の内管ノズル5a、5bから構成されており、この複合ノズル5を用いた場合に得られるカプセル10は、第5図のように断面がややまゆ型となり、独立したそれぞれの核c、dが各別の皮膜a、bで被覆された状態の離れ目なし軟カプセルとなる。

第6図及び第8図は更に他の例の複合ノズル5を示すもので、複合ノズル5は二つ又は三つの仕切壁50によって全体が三つの外管ノズル51、52、53に区分され、各外管ノズル51、52、53の中央部

また、本発明に係る軟カプセルのそれぞれの核を形成する充填物質は、それを被覆する皮膜を溶解したり、該皮膜と反応したりするものでない限り特に制限はないが、前記製造方法によって皮膜へ充填するに際しては液状にする。従って、充填する物質が固体である場合には、液状又は乳濁液、懸濁液状等の流動性をもたせた状態にする。

しかして、本発明に係る製造方法によれば、前記のような皮膜物質の中から適当に複数選択してそれらを組合せて使用することにより、それぞれの核又は一部の核と他の核とが同一環境下において溶解時間を異にする(例えば即溶解性と除放性)か、あるいは消化管に対する溶解特性を異にする(例えば胃溶性と腸溶性)皮膜で覆われたシームレス軟カプセルを製造することができる。

さらにまた、本発明方法によれば、それぞれの核を形成する充填物質の成分を核毎に変えることにより、即効性を期待する薬剤を即溶解性の皮膜の中に充填し、遅効性を期待する薬剤を除放性の皮膜の中に充填した単一の軟カプセルを得ること

にそれぞれ小口径の内管ノズル5a、5b、5cを配置したものである。これ等のノズル5を用いた場合は、各外管ノズル51、52、53よりそれぞれ成分を異にする皮膜物質を、内管ノズル5a、5b、5cよりそれぞれ充填物質を、第1図におけると同様な装置により媒体液の液流に沿って同時に押出すことにより、第7図及び第9図で例示したように、それぞれ成分を異にする皮膜a、b、cで被覆された独立した核c、d、hを有するシームレス軟カプセル10を製造することができる。

第10図は複合ノズル5の更に他の例を示すもので、大径な断面楕円形の管を端面より見て略三分の一の位置で仕切壁50により大径の外管ノズル51と小径の外管ノズル52に区分し、一方の外管ノズル51にはより小口径の二つの内管ノズル5a、5bを互いに分離した状態で配置し、他方の外管ノズル52には同様に小口径の内管ノズル5cを中央部に配置している。

第10図の複合ノズル5を用いる場合も、外管ノズル51、52よりそれぞれ成分を異にする皮膜物質

を、また内管ノズル5a, 5b, 5cよりそれぞれ成分の異なる充填物質を、それぞれ同時に第1図におけると同様な装置により媒体液の液流に沿って押出し、充填物質よりなる二つの独立した流れが内在する複合ジェット流と、充填物質よりなる一つの流れが内在する複合ジェット流とを、第1図におけるようにカプセル形成槽6内で同時に形成するとともに、両複合ジェット流を接合させて単一の複合ジェット流とし、媒体液の断続流で該単一の複合ジェット流をその流れ方向先端より順次所定の大きさに切断してゆく。

この要領により製造される軟カプセル10は、第11図のように、皮膚aで被覆された各独立した二つの核c, hと、皮膚bで被覆された一つの核dとが一体となったカプセルとなる。

この第11図の軟カプセル10及び第10図に示す複合ノズル5を用いた製造方法は、同じ成分の皮膚により二種の核が独立して被覆されている状態なので、例えば異なる成分の充填物質よりなる核c, hとして、一方の皮膚aより同時に放出される

図形状をなして仕切壁50で隔てられた外管ノズル51, 52を設け、この外管ノズル51, 52の中へ同心状に小口径の内管ノズル5a, 5bを配置し、仕切壁50の先端部へ切り欠きにより連通部52を設けることによって、各外管ノズル51, 52を押出し側の端部より長さ方向へ一定範囲にわたって連通させている。

この複合ノズル5を第1図に示すような装置に用いて軟カプセルを製造する場合は、外管ノズル51, 52から媒体液eの液流中へ押出される各複合ジェット流は、前記連通部54の部分において媒体液eに接触する前に相互に接合され、媒体液eの干渉を受けないうちに各複合ジェット流が接合されるので、接合がより円滑かつ確実に行なわれ、軟カプセルの製造効率がより向上する。

この製造方法において、前記以外の作用、皮膚物質や充填物質の成分の選択、カプセルの製造工程等は第1図の装置を用いた場合の製造方法と同様であるのでそれらの説明は省略する。

第13図及び第14図の複合ノズル5において、外

べき物質であって、互いに配合禁忌の関係にある物質を用いる場合などに実益がある。

尚、第1図の製造方法においては、第12図のように、複合ノズル5の各外管ノズル51, 52が一体でなくやや離れた状態であっても、各ノズル51, 52から各別に離れた状態で押出される複合ジェット流は、媒体液の断続流により接合して単一の複合ジェット流となり、同時に流れ方向先端より所定の長さに切断されるので同様に実施することができる。

また、媒体液eの流れに沿って形成された複合ジェット流を、その流れ方向先端より所定の長さに切断するには、前記実施例のように複合ジェット流に側方より断続流を加えることに代えて、媒体液eの下降液流を断続的に速め、その速めた液流で複合ジェット流を断続的に下方へ引くことにより順次所定の長さに切断するようにしても実施することができる。

第13図及び第14図は本発明に係る他の製造方法に用いる複合ノズル5を例示したもので、断面が

管ノズル51, 52の内径相互の間隔F、外管ノズル51, 52の内径E, E'、連通部54の幅W、連通部54の形成範囲H等は、これらの相互関係や充填物質の粘度、製造されるカプセルの大きさ等により適宜設定されるが、おおむね外管ノズル51, 52の内径相互の間隔Fは外管ノズル51, 52の内径E, E'より小さく設定し、押出す皮膚物質の粘度が高い場合は外管ノズル51, 52の内径相互の間隔F、及び外管ノズル51, 52の内径E, E'や連通部54の幅Wを相対的に大きく設定し、その逆の場合はこれらを相対的に小さく設定するのが望ましい。

さらに、仕切壁50に前記のような連通部54を形成することは、第4図、第6図、第8図、第10図の各複合ノズル5に適用することができるものである。

次に、第1図の装置を使用した製造方法によって実際に軟カプセルを製造した具体例について説明する。

以下の実施例において、皮膚物質Aはゼラチン20重量部、グリセリン5重量部、ソルビット8重

量部、精製水67重量部の溶液で、60℃前後に調整し、皮膜物質Bはゼラチン18重量部、グリセリン5重量部、アルギン酸ナトリウム2.5重量部、精製水74.5重量部の溶液で、同じく60℃前後に調整した。また、充填物質C、Dは異なる成分の流動状態にした薬剤を使用し、温度を25℃前後に調整した。

実施例-1

第2図の形状の内外管ノズル51、52全体の外径 d_1 が13mm、外短径 d_s が9mm、肉厚が1mmのノズルと、外径 d_i が3mm、肉厚が0.5mmの両内管ノズル5a、5bを用いた複合ノズルを使用し、タンク75及び熱交換器72における媒体液e（流動パラフィン）の温度を3℃に調整し、カプセル形成槽6内の媒体液の流速を毎分15ml、断続流発生器74による断続流を定ピッチで毎秒15回にそれぞれ設定し、充填物質C、Dを内包した皮膜物質A、Bの複合ジェット流を、カプセル形成槽6内に毎分10mlの速度で押出した（押出し量は、皮膜物質A、Bがそれぞれ毎分65.7g 充填物質C、Dがそれぞれ

のノズルと、外径 d_i が1mm、肉厚が0.1mmの両内管ノズル5a、5bを用いた複合ノズルを使用し、タンク75及び熱交換器72における媒体液e（流動パラフィン）の温度を5℃に調整し、カプセル形成槽6内の媒体液の流速を毎分22.5ml、断続流発生器74による断続流を定ピッチで毎秒50回にそれぞれ設定し、充填物質C、Dを内包した皮膜物質A、Bの複合ジェット流をカプセル形成槽6内に毎分6mlの速度で押出した（押出し量は、皮膜物質A、Bがそれぞれ毎分21.9g 充填物質C、Dがそれぞれ毎分18.6g）。その結果、カプセル形成槽6内では約7.5mmの間隔で毎秒50個の軟カプセルが形成され、乾燥後における長径（第3図における横方向の長さ）が3.5mm、短径（第3図における上下方向の長さ）が2.5mm、充填物質C、Dの充填量が6.2mgであり、核c、dの間の皮膜が二重になった第3図のような縫ぎ目のない一体な軟カプセルを製造することができた。

「発明の効果」

本発明に係る~~カプセル~~軟カプセル及びその製

造方法によれば、カプセル形成槽6内では約11mmの間隔で毎秒15個の軟カプセルが形成され、乾燥後における長径（第3図における横方向の長さ）が8mm、短径（第3図における上下方向の長さ）が6mm、充填物質C、Dの充填量が40mgであり、第3図のように胃溶性の皮膜aで被覆された核cと、腸溶性の皮膜bで被覆された核dとを独立して有し、核c、dの間の皮膜が二重になった一体で縫ぎ目のない軟カプセル10を製造することができた。

上記実施例による軟カプセル10を、日本薬局方第10改正崩壊試験法による第一液（胃液）に投した場合、皮膜aは数分で溶解して核cを放出したが、皮膜bは二時間以上溶解しなかった。また、以上の軟カプセル10を、日本薬局方第10改正崩壊試験法による第二液（腸液）に投した場合、皮膜a、bともに2～3分で溶解した。

実施例-2

第2図の形状の内外管ノズル51、52全体の外径 d_1 が7.5mm、外短径 d_s が3.5mm、肉厚が0.5mm

造方法によれば、一個のカプセルに充填よりなる独立した複数の核を有し、それぞれの核又は一部の核と他の核がそれぞれ成分を異にする皮膜物質により完全に被覆されているので、例えば胃溶性の物質と腸溶性の物質のように消化管に対する溶解特性を異にしたり、あるいは同一環境下において溶解時間を異にすべき二種以上の物質を一個のカプセルに充填するのに適し、縫ぎ目がないので充填した物質の酸化などによる劣化を防止して安定的に保持させることができる。さらに、これらのカプセルをより微小な領域についても製造することができるのと同時に、より安価に製造することができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明方法を実施する装置の一例を一部を断面として例示した全体系統図、第2図は第1図の装置における複合ノズルの拡大端面図、第3図は第1図の装置で製造したシームレス軟カプセルの拡大断面図、第4図は複合ノズルの他の例を示す端面図、第5図は第4図の複合ノズルを使

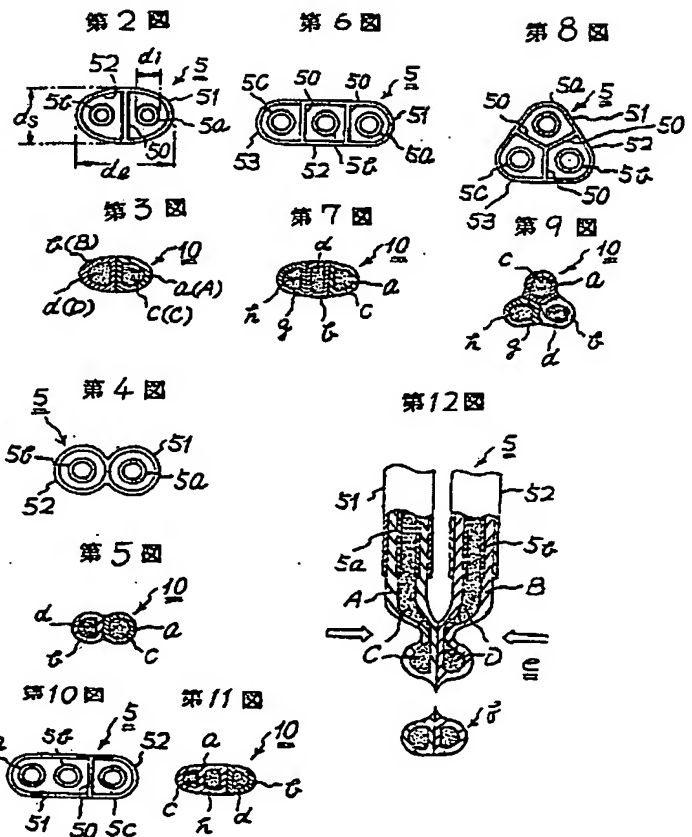
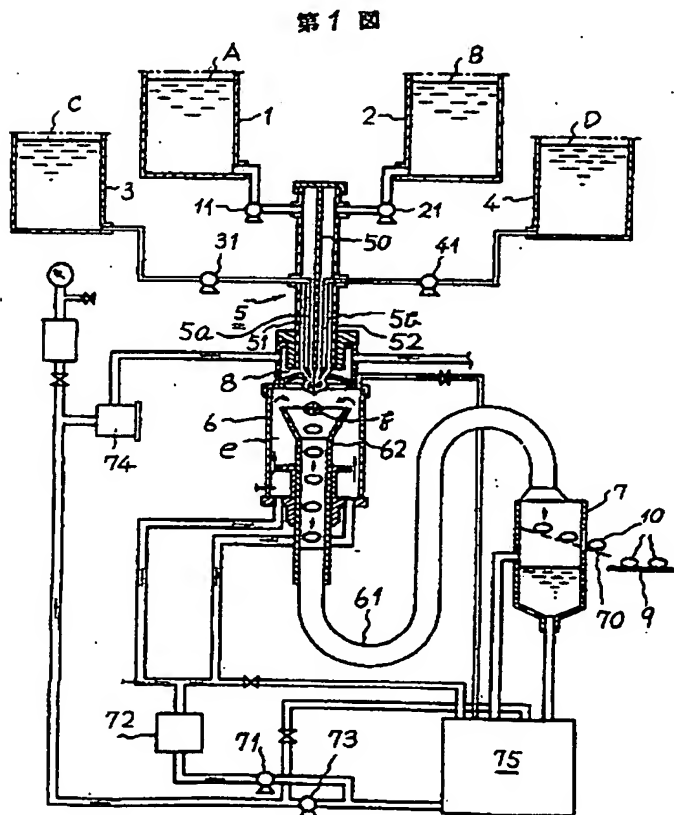
用して製造したシームレス軟カプセルの断面図、第6図は複合ノズルの更に他の例を示す端面図、第7図は第6図の複合ノズルを使用して製造したシームレス軟カプセルの断面図、第8図は複合ノズルの更に他の例を示す端面図、第9図は第8図の複合ノズルを使用して製造したシームレス軟カプセルの断面図、第10図は複合ノズルの更に他の例を示す端面図、第11図は第10図の複合ノズルを使用して製造したシームレス軟カプセルの断面図、第12図は複合ノズルの他の変形例を示す要部の拡大断面図、第13図は複合ノズルの更に他の例を示す一部拡大断面図、第14図は第13図における矢印イーイの断面図である。

図中主要符号の説明

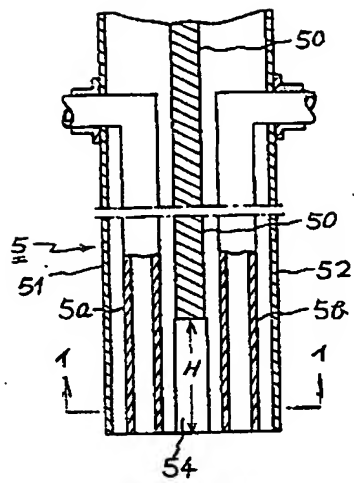
10はカプセル、a, b, cは皮膜、c, d, hは核、eは媒液体、A, Bは皮膜物質、C, Dはカプセルの充填物質、1, 2, 3, 4はタンク、11, 21, 31, 41は定量ポンプ、5は複合ノズル、50は仕切壁、51, 52, 53は外管ノズル、5a, 5b, 5cは内管ノズル、54は連通部、6はカプセル形成

槽である。

特許出願人 大正製薬株式会社
代理人 弁理士 河野茂夫



第13圖



第14圖

